

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



Anno Accademico 2017–2018

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

Tesi di Dottorato di Ricerca in

"Metodologie innovative applicate a malattie trasmissibili e cronico-degenerative:

epidemiologia, statistica e prevenzione, management e nursing"

Curriculum: Epidemiologia, fisiopatologia e gestione diagnostico-clinica delle malattie
infettive

Fattori di rischio ed outcome delle sepsi da *C. parapsilosis*

Candidato: Dott. Alessio Mesini

Relatore: Prof. Claudio Viscoli

Correlatore: Prof.ssa Małgorzata Mikulska

Indice	
Findings	3
Introduzione	4
<i>C. parapsilosis</i>	7
Scopo dello Studio	8
Materiali e metodi	9
Disegno dello studio e definizione di caso di studio	9
Definizione di caso e raccolta dati clinici.....	9
Analisi microbiologica	10
Valutazione di potenziali cluster	10
Risultati	12
Incidenza di candidemia e descrizione del campione	12
Selezione del campione per l'analisi dei fattori predittivi di <i>C. parapsilosis</i>	14
Descrizione e analisi del gruppo 660 episodi	15
Episodi successivi al primo	17
Descrizione e analisi del gruppo 491 episodi ("outbreak-free")	17
Dati clinici e analisi univariate per i fattori predittivi per <i>C. parapsilosis</i>	19
Analisi multivariate per i fattori predittivi per <i>C. parapsilosis</i>	19
Mortalità	19
Risultati microbiologici	20
Tipizzazione di <i>Candida parapsilosis</i> e analisi della clonalità	20
Discussione	21
Bibliografia	24
Tabelle	31

Findings

- Nel periodo di studio è stato riscontrato un progressivo aumento dell'incidenza di candidemia
- *Candida parapsilosis* è risultata la specie con un incremento più significativo nel corso degli anni
- Le analisi microbiologiche hanno dimostrato omogeneità tra i ceppi di *Candida parapsilosis* testati
- La resistenza a fluconazolo di *Candida parapsilosis* è risultata particolarmente elevata
- Il tempo di insorgenza di *Candida parapsilosis* è risultato più elevato rispetto a quello necessario per le altre specie
- Un precedente trattamento empirico con echinocandine è correlato a candidemia da *Candida parapsilosis*
- La mortalità cruda a 30 giorni per *Candida parapsilosis* seppur inferiore rispetto a quella di altre specie è risultata essere superiore a quella di altre esperienze descritte in letteratura

Introduzione

Candida spp è un fungo ubiquitario e fa parte della normale flora microbica umana; ne sono state descritte oltre 200 specie, ma solo un 10% è patogena per l'uomo [1]. In condizioni fisiologiche *Candida* spp. risiede principalmente nel tratto gastrointestinale, ma può anche essere normale commensale della vagina e dell'uretra, della cute e della zona al di sotto delle unghie. *Candida* spp. è stata riscontrata come colonizzante orale nel 6% (2-37%) della popolazione generale e nel 47% delle persone ospedalizzate [2].

Candida spp. rappresenta la principale causa di infezione fungina invasiva (invasive fungal disease IFD) in particolare nel paziente ospedalizzato; agli inizi degli anni 2000 era il quarto patogeno causa di sepsi negli USA [3] come in Europa [4], dove la candidemia ha un tasso di incidenza pari a 0.20-0.38 casi ogni 1000 ricoveri [5].

C. albicans è la specie più frequentemente isolata; in Italia [6] e in Europa [7] rappresenta più del 50% degli isolamenti, mentre negli USA il 45,6% [8]. Nel corso dell'ultimo decennio, però, si è osservato un aumento delle diagnosi di IFD da ceppi non-*albicans* [9, 10]. L'epidemiologia delle diverse specie può cambiare a seconda del setting analizzato: ad esempio nei pazienti con neoplasie ematologiche *C. albicans* rappresenta solo il 35% degli isolamenti, seguita da *C. tropicalis* (17%) e da *C. krusei* (12%) [5], mentre nei neonati prematuri la specie prevalente risulta essere *C. parapsilosis* [6]. L'incidenza delle diverse specie viene influenzata anche da altri fattori come l'età e la zona geografica prese in esame, *C. parapsilosis* diminuisce con l'aumentare dell'età al contrario di *C. glabrata* [11]. *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* sono risultate più frequenti nei paesi dell'America Latina, nel sud dell'Europa, in India e in Pakistan a differenza di *C. glabrata*, più frequente negli USA [5, 8, 12-14].

Le infezioni invasive da candida si sviluppano a seguito di una modifica nell'ecologia della flora endogena che stimola una crescita eccessiva di *Candida* spp. sia sulle mucose sia sulla cute [1], come

può avvenire in corso di terapia antibiotica, in particolare se condotta con diverse molecole e soprattutto con attività anti-anaerobica [15]; oppure dopo un'alterazione dell'integrità delle barriere come dopo chirurgia addominale [16] o per la presenza sia di cateteri venosi centrali (CVC) tunnellizzati e non, sia i cateteri venosi centrali a inserzione periferica (PICC) [17, 18].

Solitamente le candidemie insorgono dopo circa 20 giorni dall'inizio dell'ospedalizzazione [19] ed è stata osservata una mortalità maggiore per i pazienti che sviluppano la sepsi tardivamente rispetto all'inizio del ricovero [20]. La mortalità cruda a 30 giorni si attesta tra il 18.7% e il 47% anche in base alla specie presa in considerazione [12, 21]; questa risulta maggiore inoltre nelle sepsi diagnosticate in area funzionale medica rispetto a quella chirurgica e alle unità di terapia intensiva (UTI) (51.1%; 29.3% e 47.6% rispettivamente) [14]. Proprio nei reparti di area medica negli ultimi anni è stata descritta un aumento dell'incidenza di candidemia [14] rispetto alle UTI [22].

In considerazione della mortalità persistentemente elevata, risulta fondamentale una tempestiva diagnosi; secondo le linee guida della European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) il gold standard per la diagnosi di candidemia è tutt'ora rappresentato dall'emocoltura, che però presenta sensibilità variabile tra il 50 e il 75% [23]. È stato necessario sviluppare ulteriori test come la ricerca di antigene mannano e anticorpi anti-mannano (sensibilità: 80%; specificità: 85%), che può risultare positivo fino a 6 giorni prima dell'emocoltura [24]; la ricerca di (1, 3)- β -D-glucano (BDG) (Fungitell® - Associated of Cape Cod, Inc.) antigene non esclusivo di *Candida* (è presente anche in *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii* e *Cryptococcus neoformans*), può presentare falsi positivi in corso di utilizzo di albumina, garze, immunoglobuline ed emodialisi [25]. BDG ha specificità dell'85% e sensibilità > 65% [23] ma sembra avere minore sensibilità in corso di infezioni da *C. parapsilosis* [26]. Meno diffusi nella pratica clinica, ma con buoni risultati sono la ricerca di anticorpi CAGTA (*Candida albicans* Germ Tube Antibody IFA IgG® , Vircell, Granada, Spain) (sensibilità: 84.4%; specificità: 94.7%) [27]; real-time PCR (polymerase chain reaction) (sensibilità e

specificità > 85%) che si è dimostrata superiore a BDG e a CAGTA [28]; risonanza magnetica T2 (T2MR) che ha dimostrato alta sensibilità e specificità oltre a consentire la diagnosi in meno di 3 ore [29].

Oltre alle indagini di laboratorio sono comunemente usati nella pratica clinica, alcuni score che possono identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare candidemia come la "Regola di predizione di Ostrosky-Zeichner" [30] basata su fattori di rischio nei pazienti in UTI sintomatici, in considerazione del suo alto valore predittivo negativo (VPN) è utile per escludere gli individui non a rischio e il "Candida Score" [31] anch'esso utilizzato in UTI, caratterizzato da maggior VPN piuttosto che positivo.

C. parapsilosis

C. parapsilosis venne isolata per la prima volta da Ashford nel 1928, dalle feci di un paziente con diarrea a Puerto Rico, all'epoca venne classificata come una specie di *Monilia* incapace di fermentare il maltosio e venne nominata *Monilia parapsilosis* per distinguerla da *Monilia psilosis* (poi *Candida albicans*).

C. parapsilosis è stata descritta come patogeno a partire dagli anni 40 del secolo scorso [32]. Fino al 2005 la specie era divisa in 3 gruppi (da I a III) ma a seguito di indagini genetiche il gruppo II e il III sono stati sostituiti dalle denominazioni *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* [33]. *C. parapsilosis* è un normale commensale della cute dell'uomo, la quale rappresenta una barriera invalicabile se intatta. Microscopicamente si presenta come cellule ovoidali, arrotondate o cilindriche; a differenza di *C. albicans* e di *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* non forma ife, ma può presentarsi sia come lievito sia in forma di pseudoifa [32].

Nel corso degli ultimi anni l'incidenza di infezioni invasive da *C. parapsilosis* è aumentata [34], in alcune casistiche risulta la specie più frequentemente isolata soprattutto nel neonato (42.4%) [35]. *C. parapsilosis* può essere trasmessa orizzontalmente attraverso fonti esterne contaminate come device o NPT [32], piuttosto che le mani degli operatori sanitari [36]. Tra i fattori di rischio associati a infezione da *C. parapsilosis* sono stati descritti: l'età neonatale, la presenza di CVC, la precedente terapia antibiotica, la chirurgia, la presenza di malattie neoplastiche, il trapianto d'organo, la neutropenia, il diabete, la precedente terapia antifungina e la NPT [13].

La candidemia da *C. parapsilosis* è gravata da una mortalità variabile dal 4 al 45% [32], le manifestazioni cliniche più frequentemente riscontrate sono febbre (100%) shock settico (22%) e insufficienza renale (10%) [13].

Scopo dello Studio

Scopo dello studio è stato valutare l'incidenza delle sepsi da *Candida parapsilosis*, i suoi fattori predittivi e mortalità cruda a 30 giorni nel nostro centro.

Materiali e metodi

Disegno dello studio e definizione di caso di studio

È stata condotta una sorveglianza prospettica basata sui dati di laboratorio di tutti gli episodi di candidemia rilevati nell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, dal 1° gennaio 2012 fino al 31 dicembre 2016.

Gli episodi dal 2008 al 2011 sono stati raccolti in maniera retrospettiva al fine di stimare l'incidenza di candidemia nel corso degli anni, parte questi dati sono già stati oggetto di precedente pubblicazione [14].

I casi sono stati definiti come il riscontro di *Candida* spp. da emocoltura, gli episodi successivi al primo sono stati definiti come il riscontro di *Candida* da emocoltura eseguita dopo un periodo di almeno 30 giorni dall'ultimo risultato microbiologico positivo dell'evento precedente.

Definizione di caso e raccolta dati clinici

I dati clinici sono stati registrati solo per il periodo 2012-2016; per ogni episodio sono stati raccolti i seguenti dati:

- Demografici (età, sesso)
- Eventuali comorbidità (neoplasie solide e/o ematologiche; neutropenia; infezione da HIV; BPCO; diabete; intervento chirurgico nei 30 giorni precedenti)
- Charlson Index
- Precedenti terapie (antibiotiche; antifungine; steroidee; immunosoppressive; nutrizione parenterale totale)
- Presenza di accessi venosi centrali
- Area funzionale dove si è verificato l'episodio
- Tempo di insorgenza della candidemia
- Specie di *Candida* isolata

- Mortalità cruda a 30 giorni

I dati sono stati inseriti in un database *ad hoc* (Microsoft Excel - Microsoft Office, CA, USA), seguendo le normative vigenti sulla privacy.

Analisi microbiologica

Gli agenti patogeni sono stati identificati attraverso il sistema automatizzato Vitek-2® (bioMérieux, Firenze). Per testare la sensibilità di *Candida* è stato utilizzato il sistema Sensititre® YEASTONE® (TREK Diagnostic Systems). I risultati sono stati interpretati secondo breakpoint CLSI (Clinical and Laboratories Standard Institute (CLSI) Reference Method for Broth Microdilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeast; Third Informational Supplement. M27-S3 Vol.28 No 15).

Candida parapsilosis

La differenziazione di *C. parapsilosis* in *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis* è stata eseguita utilizzando il metodo Polymerase Chain Reaction (PCR). La ricerca genica è stata studiata utilizzando primer e condizioni descritte da Prandini et al [37].

Valutazione di potenziali cluster

Sulla base dei dati preliminari che hanno dimostrato un importante aumento di casi di candidemia in alcuni periodi, spesso sostenuto dalla stessa specie e verificatosi nella stessa unità operativa, è stata presa in considerazione la possibilità di presenza di cluster/outbreak. Per questo motivo, è stato deciso che se durante 30 giorni consecutivi in una stessa unità operativa ci fosse stato il riscontro di 2 o più episodi di candidemia sostenuti da una stessa specie di *Candida*, in pazienti diversi, questo sarebbe stato considerato come potenziale outbreak, i dati epidemiologici e i predittori sarebbero stati analizzati separatamente per: 1) tutta la coorte, 2) solo per i casi al di fuori di sospetto cluster.

I ceppi di *C. parapsilosis* sono stati analizzati da test “randomly amplified polymorphic DNA” (RAPD) con il primer RPO2 (5'-GCGATCCCCA-3 ') in condizioni di basso stringency come descritto da Tavanti et al [33].

Analisi statistica

Le tendenze nell'incidenza della candidemia nel periodo di studio sono state valutate rispettivamente mediante distribuzione di Poisson o regressione binomiale negativa, in base alla presenza o assenza di sovradisersione nei dati di conteggio. Il tempo nel periodo di 4 mesi era la variabile indipendente in tutti i modelli. L'associazione con l'isolamento di *C. parapsilosis* dei dati demografici e dei fattori clinici è stata testata modelli di regressione logistica univariata. Quindi, i fattori potenzialmente associati all'isolamento della *C. parapsilosis* in univariata sono stati inizialmente inclusi in un modello di regressione logistica multivariata e ulteriormente selezionati per il modello multivariato finale mediante una procedura graduale basata sul Test di verifica delle informazioni di Akaike.

Risultati

Incidenza di candidemia e descrizione del campione

Nel periodo studiato (2008-2016) sono state identificati 1240 episodi di candidemia. 528 nella fase retrospettiva 2008-2011 e 712 nella fase prospettica 2012-2016, con una mediana di 121 episodi all'anno.

In tale periodi è stato osservato un globale aumento dell'incidenza di candidemia nel nostro centro ed è stato registrato soprattutto per l'incremento dei casi dovuti sia *C. albicans*, con tasso per 10000 giornate di degenza dell'1.02 (95% IC 1.00-1.03, $p = 0.004$), e in particolare di *C. parapsilosis*: 1.04 (95% IC 1.02-1.07, $p < 0.001$); mentre per *C. glabrata* è stato l'1.01 (95% IC 0.98-1.04, $p = 0.519$) e per le altre specie dell'1.00 (95% IC 0.98-1.03, $p = 0.650$) come mostrato nella figura 1 A e B.

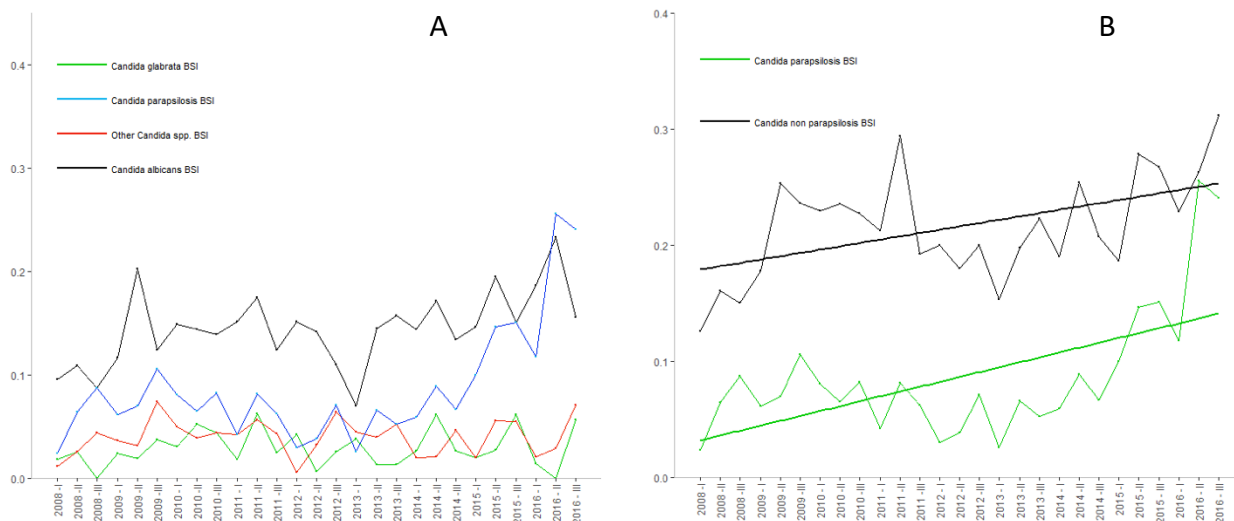


Figura 1. Incidenza di Candida spp nel periodo 2008-2016 per 10000 giornate di degenza

Dei 712 episodi isolati nel secondo periodo i dati clinici completi sono stati disponibili per 694 casi, prevalentemente sostenuti da *C. albicans* (46.6%) e da *C. parapsilosis* (32.2%); seguite da *C. glabrata* e *C. tropicalis* (8.9% e 6.1% rispettivamente). Gli episodi si sono verificati prevalentemente in maschi (55.6%) e l'età mediana era di 74.4 anni (IQR: 63.7-82.8; range 0-101). L'area funzionale

prevalentemente interessata è stata quella medica (54.5%) seguita dall'area chirurgica e dalla terapia intensiva (22.5% e 21.0% rispettivamente). Le figure 2 e 3 mostrano le distribuzioni per specie e per area funzionale dei 694 episodi.

L'inizio dell'aumento dei casi dovuti a *C. parapsilosis* è coinciso con l'attivazione presso il nostro centro di un servizio di posizionamento di PICC al letto del malato, la diffusione di tale pratica ha portato a presumere una potenziale correlazione tra questo tipo di device e la suddetta specie.

Figura 2. Distribuzione per specie dei 694 episodi

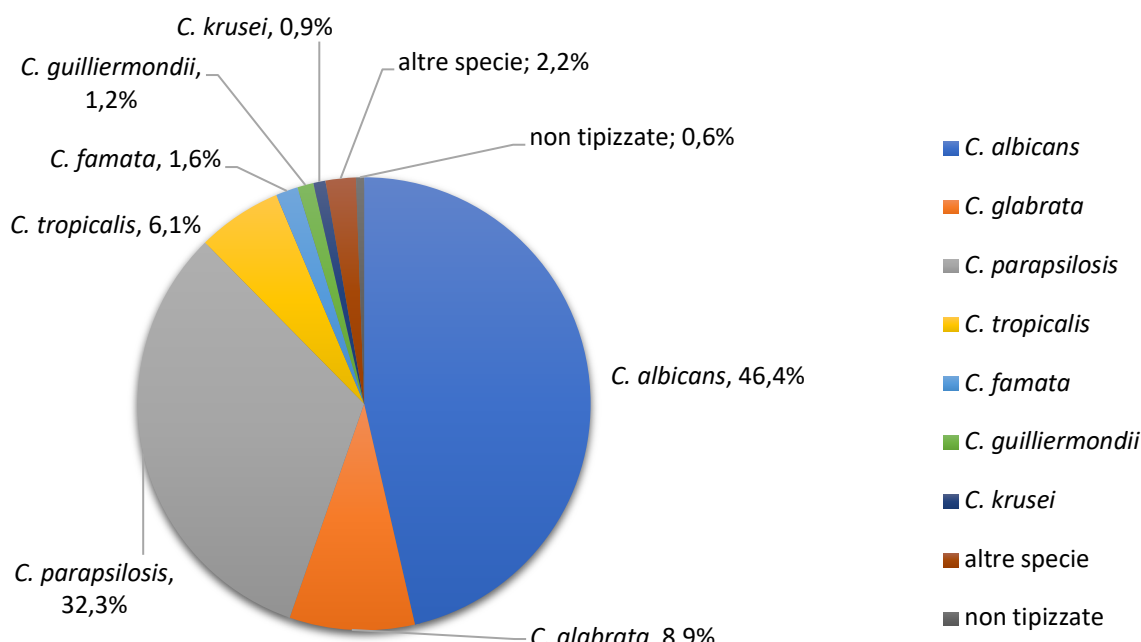
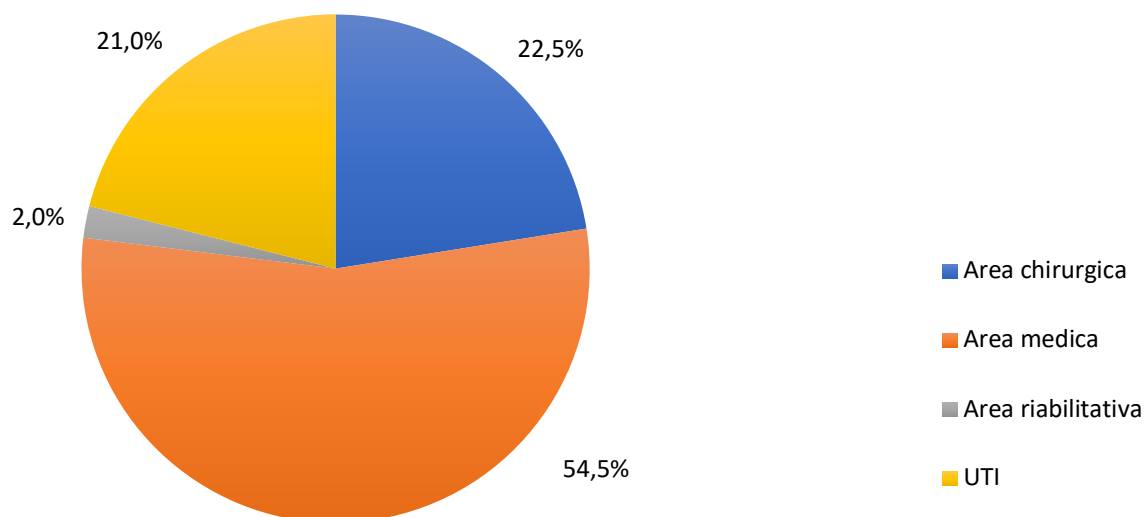


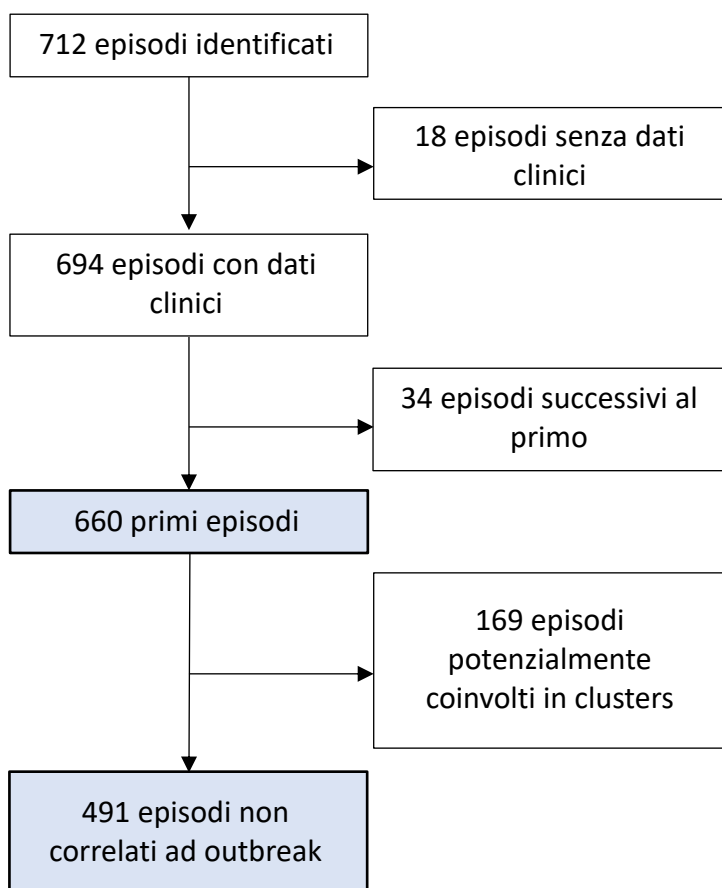
Figura 3. Distribuzione per area funzionale dei 694 episodi



Selezione del campione per l'analisi dei fattori predittivi di *C. parapsilosis*

Sono state eseguite due differenti analisi statistiche per identificare i fattori potenzialmente predittivi l'insorgenza di candidemia da *C. parapsilosis*, la prima su un campione costituito da ogni primo episodio riscontrato per un totale di 660 casi, la seconda atta a valutare eventuali bias dovuti alla presenza di potenziali outbreak, eseguita escludendo gli episodi (169) sovrapponibili alla definizione epidemiologica da noi considerata e quindi eseguita su un campione di 491 casi. La flowchart in figura 4 mostra il processo di selezione dei due campioni.

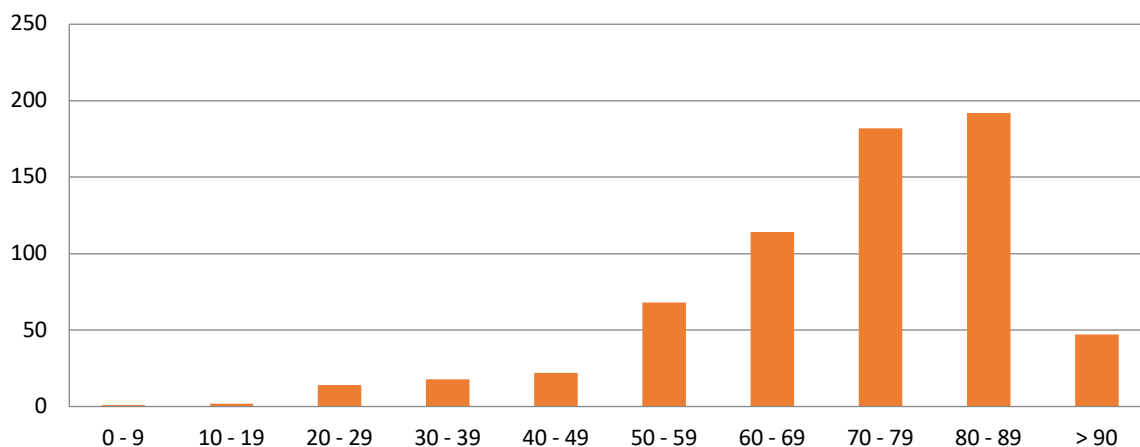
Figura 4. Flowchart del processo di selezione dei casi.



Descrizione e analisi del gruppo 660 episodi

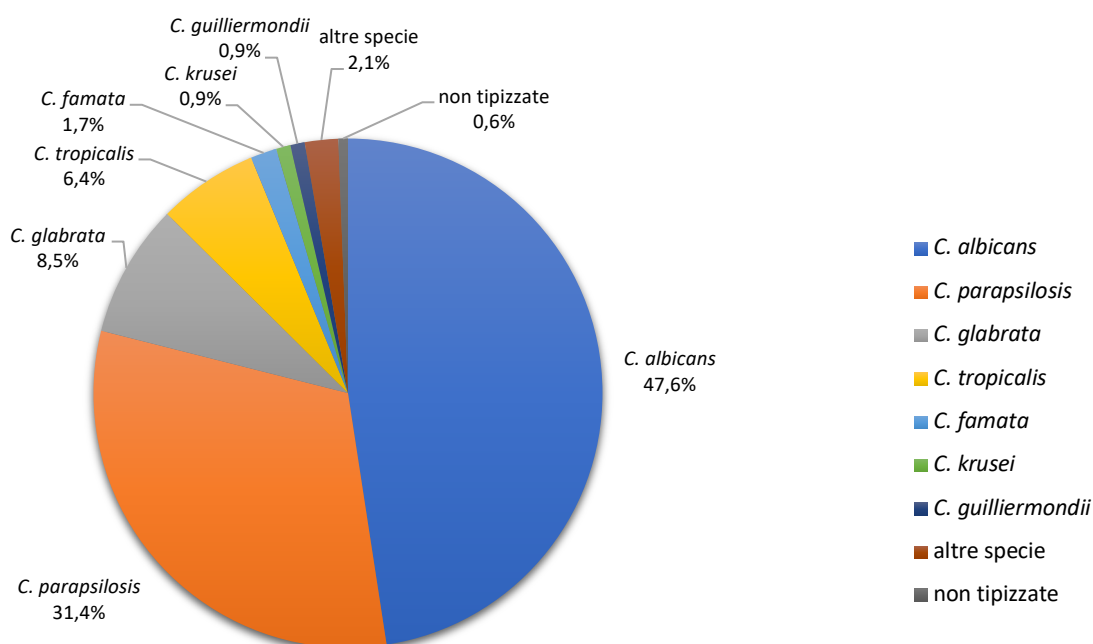
I 660 primi episodi si sono verificati in una popolazione prevalentemente costituita da maschi (55.6%); l'età mediana di 74.7 anni (IQR: 64.1-83.1; range 0-101) (figura 5). Il loro riscontro è avvenuto dopo un tempo mediano di 23.5 giorni (IQR: 13.7-40.3; range 3-363).

Figura 5. Distribuzione per fasce di età dei 660 episodi



C. albicans è risultata essere la specie più frequentemente isolata (47.6%) seguita da *C. parapsilosis* (31.4%) e da *C. glabrata* e *C. tropicalis* (8.5 e 6.4% rispettivamente), mentre le specie più rare sono state globalmente riscontrate nel 6.0% dei casi (*C. famata* 11 episodi; *C. krusei* e *C. guilliermondii* 6 ciascuna; *C. sphaerica* 4; *C. lusitaniae* 3; mentre un solo episodio è stato

Figura 6. Distribuzione per specie dei 660 episodi

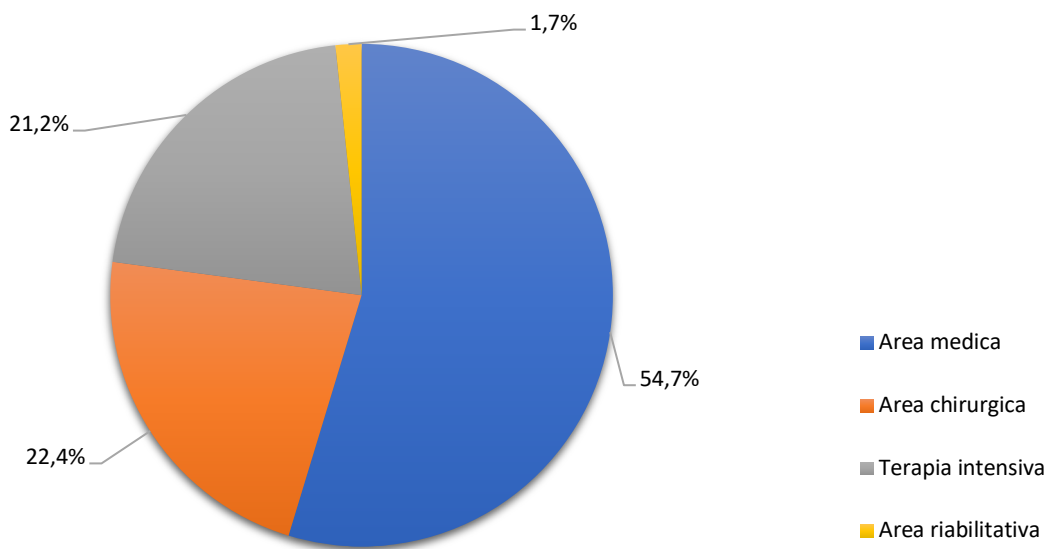


riscontrato per *C. kefyi*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. haemulonii*, *C. pulcherrima*, *C. utilis* e *C. dublinensis*); solo nello 0.6% dei casi non è stato possibile tipizzare il ceppo (figura 6)

Gli isolamenti sono avvenuti prevalentemente in area funzionale medica (54.7%) seguita da quella chirurgica (22.4%) dalla terapia intensiva (21.2%) e dall'area riabilitativa (1.7%) (figura 7)

Gli episodi si sono verificati dopo una mediana di 23.5 giorni di degenza (IQR: 13.7-40.3; range 3-363)

Figura 7. Distribuzione per area funzionale dei 660 episodi



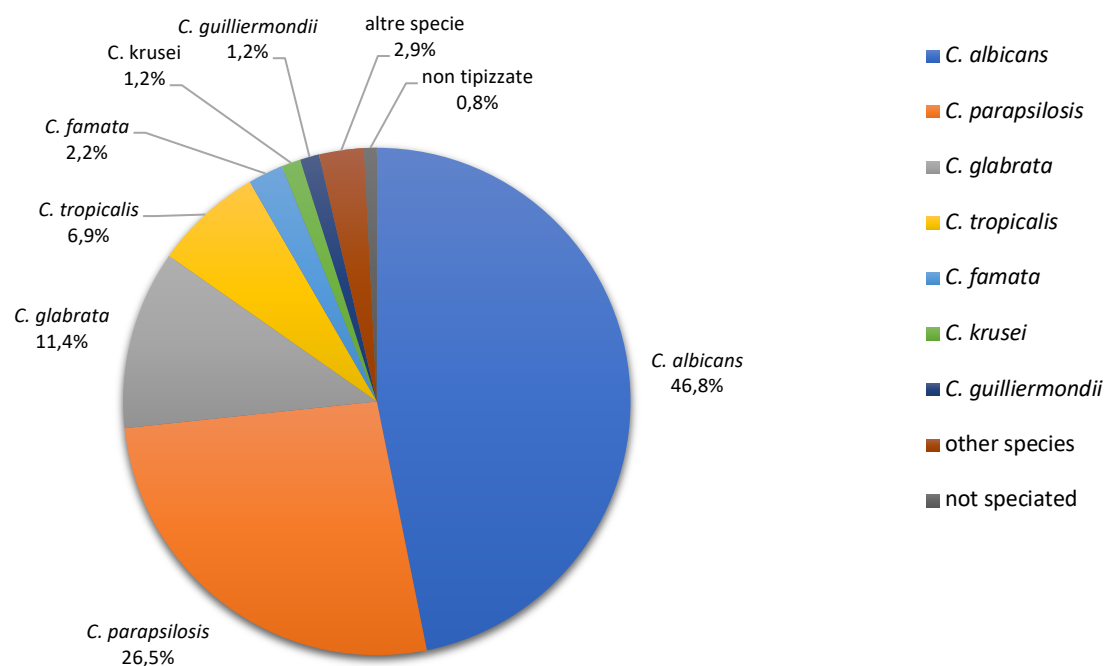
Episodi successivi al primo

I 34 episodi successivi al primo, non considerati in nessuna delle due analisi dei fattori di rischio sono risultati più frequentemente causati da *C. parapsilosis* (50.0%) seguita da *C. albicans* (23.5%), da *C. glabrata* (17.6%) e da altre specie (8.8%). Si sono verificati prevalentemente in area medica e chirurgica (50.0% e 23.5% rispettivamente), più raramente in terapia intensiva e area riabilitativa (17.6% e 8.8%).

Descrizione e analisi del gruppo 491 episodi ("outbreak-free")

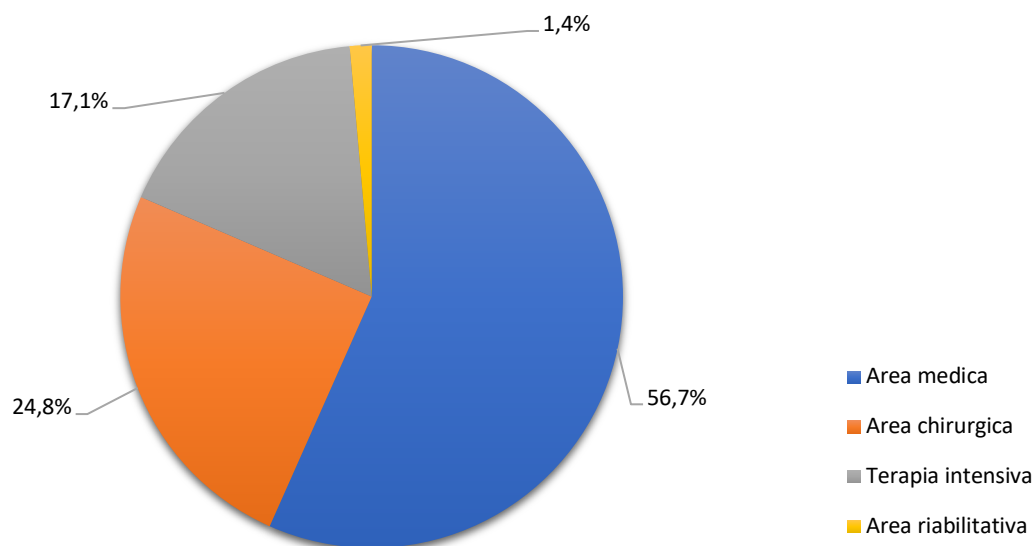
Come nel gruppo precedente anche nel gruppo "outbreak-free", le specie non-*albicans* sono risultate essere la maggioranza (53.2% vs 46.8%); tra queste *C. parapsilosis* è risultata essere la più frequentemente isolata (26.5%) seguita da *C. glabrata* (11.4%) e *C. tropicalis* (6.9%) (Figura 8).

Figura 8. Distribuzione per specie dei 491 episodi



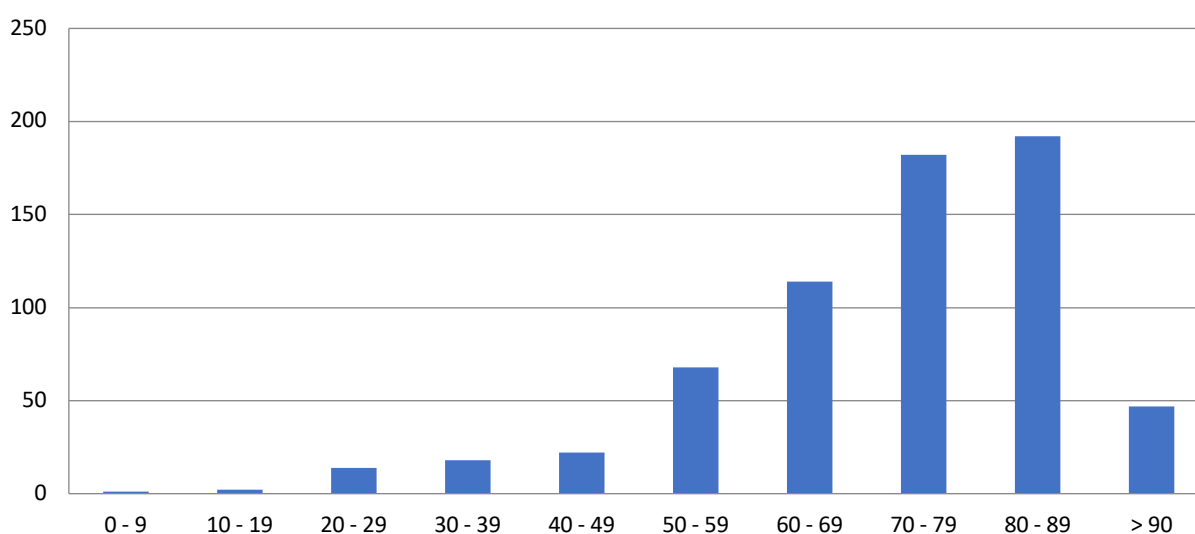
I casi sono stati riscontrati soprattutto in nei reparti di area funzionale medica (56.6%) seguiti dall'area chirurgica (24.8%), dall'UTI (17.1%) e dall'area riabilitativa (1.4%) (Figura 9).

Figura 9. Distribuzione per area funzionale dei 491 episodi



Gli episodi si sono verificati in maschi nel 54.6% dei casi, l'età mediana era di 74.6 anni (IQR: 63.7-82.9; range: 0-96) (Figura 10), mentre il tempo mediano trascorso tra l'inizio del ricovero e l'infezione è stato di 23.4 giorni (IQR: 13.5-39.5; range: 3-363).

Figura 10. Distribuzione per fasce di età dei 491 episodi



Dati clinici e analisi univariate per i fattori predittivi per *C. parapsilosis*

Le tabelle 1 e 2 mostrano il confronto tra i dati clinici e le analisi univariate per *C. parapsilosis* vs *C. non-parapsilosis* nei due gruppi presi in esame (208/660 vs 452/660 e 131/491 vs 360/ 491).

Nel modello multivariato sono state inserite le variabili con $p < 0.075$.

Analisi multivariate per i fattori predittivi per *C. parapsilosis*

La tabella 3 e 4 mostrano le due analisi multivariate. Si può notare che in entrambe il tempo intercorso tra l'inizio del ricovero e l'infezione ($p = 0.004$ e $p = 0.012$) e il precedente utilizzo empirico di echinocandine ($p < 0.0001$ e $p = 0.001$) siano risultati fattori predittivi per l'insorgenza di sepsi da *C. parapsilosis*. Nella seconda analisi multivariata anche la broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO) è risultata statisticamente significativa ($p = 0.029$).

Mortalità

La mortalità cruda globale a 30 giorni dall'evento nel gruppo di 660 è stata del 41.6% e per specie del 49.2% per *C. albicans*, 32.4% per *C. parapsilosis*, del 35.7% per *C. glabrata* e del 51.2% per le altre specie; mentre nel gruppo di "outbreak-free" è stata del 42.0%, quella per specie è stata del 46.1% per *C. albicans*, 31.5% per *C. parapsilosis*, 35.7% per *C. glabrata* e del 52.0% per tutte le altre specie.

Risultati microbiologici

Tipizzazione di *Candida parapsilosis* e analisi della clonalità

Tutti i ceppi di *C. parapsilosis* testati sono risultate essere *C. parapsilosis sensu stricto*. In considerazione del fatto che il sospetto della presenza di ceppi clonali è stato posto in un secondo momento rispetto alla raccolta degli episodi è stato possibile eseguire l'analisi genetica solo su 84 ceppi di *C. parapsilosis* isolati tra il 2014 e il 2016. Questa ha dimostrato che il profilo RAPD più rappresentato (profilo A) è stato riscontrato nel 72.6% degli isolamenti e le sue variazioni (con una banda di differenza) nel 21.4% dei casi. Il profilo B e C sono stati riscontrati nel 4.8% e nel 1.2% dei casi rispettivamente. Il 48.6% dei casi con profilo A è stato riscontrato in pazienti ricoverati in area medica, l'88.9% in quella chirurgica e il 93.1% di quelli identificati in terapia intensiva. Le variazioni del profilo A sono state trovate in area medica (42.1%) e in area chirurgica (11.1%); per quanto riguarda i profili più rari, B e C, sono stati riscontrati in area medica (7.9%) e in terapia intensiva (6.9%).

Resistenza a fluconazolo

In tutti i primi episodi la resistenza a fluconazolo è stata riscontrata per *C. albicans* (Minimal inhibitory concentration – MIC \geq 8 mg/l) in 7 casi su 254 ceppi testati (2.8%), per *C. parapsilosis* (MIC \geq 8 mg/l) in 58 su 179 (32.4%), per *C. glabrata* (MIC \geq 64 mg/l) in 6 su 45 (13.3%) e per *C. tropicalis* (MIC \geq 8 mg/l) in 3 su 42 (7.1%).

Resistenza a voriconazolo

La resistenza a voriconazolo è stata riscontrata in 3 casi su 252 ceppi testati (1.9%) per *C. albicans* (MIC \geq 1 mg/l), in 29 su 172 (16.9%) per *C. parapsilosis* (MIC \geq 1 mg/l) e in 4 su 36 (11.1%) per *C. tropicalis* (MIC \geq 1 mg/l). Dei 45 ceppi testati di *C. glabrata* nessuno è risultato resistente a voriconazolo.

Discussione

Questo studio condotto per un periodo di 9 anni in un centro clinico di terzo livello riporta un'incidenza di candidemia in costante e progressivo aumento come viene descritto anche in altri centri italiani [38]. Nel nostro caso questo è dovuto soprattutto all'aumentato riscontro di *C. parapsilosis*, che è risultata la seconda specie più frequentemente isolata come già in passato era stato descritto sia nel nostro centro [14] sia da altri centri [38] e nel Sud dell'Europa [39].

Il fatto che questa specie abbia un particolare tropismo per i cateteri venosi centrali producendo biofilm [40] e possa dare luogo ad outbreak clonali [41-45] ha condotto al dubbio clinico che la sua elevata prevalenza fosse dovuta all'attivazione di un servizio ospedaliero che consente, dalla seconda metà del 2014, di posizionare PICC al letto del malato facilitandone l'impiego nella pratica clinica quotidiana.

Le nostre analisi non hanno confermato la correlazione con l'utilizzo di PICC, ma da quanto dimostrato dall'analisi della clonalità esiste una certa omogeneità dei ceppi di *C. parapsilosis* circolanti nel nostro centro e una possibile correlazione con la colonizzazione delle mani del personale sanitario come già segnalato da Delfino et al e da Singaravelu et al [36, 46], non può essere esclusa.

Da quanto emerge dal nostro campione, indipendentemente che dal fatto che sia analizzato includendo o meno gli episodi appartenenti a potenziali outbreak, sembra che *C. parapsilosis* sia più frequente nel paziente più fragile, nonostante la maggior parte dei casi si verifichino in reparti di area medica e non in reparti a più alta intensità di cura, come avviene ormai per le candidemie in generale [14, 21]. In questo setting spesso il paziente ha una lunga durata di degenza e viene sottoposto a terapie antimicrobiche empiriche che nel caso degli antifungini potrebbero condurre ad un maggiore isolamento di specie non-*albicans* [47-49].

Come già segnalato per l'utilizzo di caspofungina [50], un ruolo importante nell'isolamento di *C. parapsilosis* sembra essere giocato dalla precedente terapia con echinocandine, sul cui utilizzo nel trattamento di questo patogeno sono ancora aperti i dibattiti. *Candida parapsilosis* presenta infatti MIC maggiori rispetto ad altre specie [51]. Va notato che, secondo quanto osservato, l'aumento dell'incidenza di *Candida parapsilosis* nel nostro centro è avvenuto a seguito della diffusione e dell'applicazione nella pratica clinica quotidiana delle più recenti linee guida europee da parte di ESCMID, che raccomandano l'utilizzo delle echinocandine come prima scelta nel trattamento delle BSI da *Candida* spp [52]. D'altro canto, anche se le analisi retrospettive non hanno dimostrato un outcome peggiore in caso di candidemia da *C. parapsilosis* in trattamento con echinocandine [53], le linee guida consigliano la step-down precoce al fluconazolo in considerazione della buona attività contro questa specie. Purtroppo, nel nostro centro, la gestione di *C. parapsilosis* è ulteriormente complicata dalla presenza molto frequente di resistenza al fluconazolo che solitamente è riportata per questa specie tra l'1 e il 4.1% dei ceppi testati [54, 55]. Anche questo dato, supporta l'ipotesi di un'espansione di un clone particolare di *C. parapsilosis*, come già descritto nelle esperienze di Clark et al, dove la MIC₅₀ per fluconazolo era compresa tra 1 e 8 mg/l [56], e di Pinhati et al, che ha descritto un outbreak in terapia intensiva con il 75% dei ceppi di *C. parapsilosis* resistenti a fluconazolo [41].

Un altro dato da sottolineare per la complessità di base del paziente con *C. parapsilosis* è la durata della degenza che precede l'insorgenza della sepsi, questa è infatti risultata maggiore rispetto alle altre specie.

Curiosamente dall'analisi multivariata condotta su 491 episodi emerge inoltre che essere affetti da BPCO potrebbe rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di candidemia da *C. parapsilosis*, questo dato non risulta essere descritto precedentemente in letteratura e verosimilmente non sembrerebbe esserci una ragione clinica/microbiologica per una correlazione,

probabilmente la BPCO dovrebbe essere considerata come un surrogato della complessità del paziente ricoverato che sviluppa una infezione fungina invasiva..

La mortalità cruda per *C. parapsilosis* è risultata essere inferiore rispetto a quella di *C. albicans* e *C. glabrata* e soprattutto rispetto a quella delle specie più rare ciononostante è stata superiore rispetto ad altre esperienze [13, 57].

In conclusione, le infezioni fungine da *C. parapsilosis* sono risultate essere un problema di primaria importanza nel nostro centro; dalle analisi svolte si evince che sono stati isolati ceppi molto simili tra loro, condizione forse da ascrivere in alcuni casi ad una trasmissione orizzontale del patogeno; ma i fattori predittivi emersi fanno pensare che il soggetto più a rischio per questo tipo di IFD sia un paziente lungodegente, probabilmente affetto da diverse comorbidità e sottoposto a terapia empirica, senza chiara correlazione con l'inizio di uso frequente dei PICC. Inoltre, il trattamento di *Candida parapsilosis* nel nostro centro può rappresentare una sfida per il clinico, che potrebbe non essere in grado di effettuare una step-down therapy a fluconazolo vista l'elevata prevalenza di ceppi resistenti. Risultano quindi necessari nel prossimo futuro ulteriori approfondimenti, soprattutto dal punto di vista microbiologico ed epidemiologico che possano consentire l'identificazione tempestiva di possibili ceppi clonali e/o resistenti, e quindi attuare provvedimenti di tipo contenitivo nei confronti di eventuali outbreak. Per quanto possibile, vista la complessità del paziente che viene normalmente ricoverato, si dovrebbero ridurre le durate delle degenze e, come già dimostrato dal successo nei confronti dell'incidenza delle BSI da *Klebsiella pneumoniae* [58], andrebbero implementati i programmi locali di stewardship antimicrobica degli antifungini in modo da ridurre l'utilizzo di terapie non appropriate.

Bibliografia

1. Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet, *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients*. The Lancet Infectious Diseases, 2003. **3**(11): p. 685-702.
2. Anaissie, E.J., M.R. McGinnis, and M.A. Pfaller, *Clinical Mycology*. 2009: Elsevier Health Sciences.
3. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(3): p. 309-17.
4. Suetens, C., et al., *European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*. 2013, European Centre for Disease Prevention and Control: Stockholm.
5. Tortorano, A.M., et al., *Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2004. **23**(4): p. 317-22.
6. Tortorano, A.M., et al., *A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade*. Infection, 2013. **41**(3): p. 655-662.
7. Tortorano, A.M., et al., *Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2006. **27**(5): p. 359-366.
8. Horn, D.L., et al., *Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **48**(12): p. 1695-1703.

9. Castanheira, M., et al., *Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013)*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2016. **85**(2): p. 200-4.
10. Pfaller, M.A., et al., *Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among Candida bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009)*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(1): p. 396-9.
11. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility*. J Clin Microbiol, 2002. **40**(10): p. 3551-7.
12. Puig-Asensio, M., et al., *Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain*. Clinical Microbiology and Infection, (0).
13. Almirante, B., et al., *Epidemiology, risk factors, and prognosis of Candida parapsilosis bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(5): p. 1681-5.
14. Bassetti, M., et al., *Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy*. PLoS ONE, 2011. **6**(9): p. e24198.
15. Fraser, V.J., et al., *Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Risk Factors, and Predictors of Mortality*. Clinical Infectious Diseases, 1992. **15**(3): p. 414-421.
16. Blumberg, H.M., et al., *Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(2): p. 177-86.
17. Kullberg, B.J. and M.C. Arendrup, *Invasive Candidiasis*. N Engl J Med, 2016. **374**(8): p. 794-5.

18. Tascini, C., et al., *Peripherally inserted central catheter as a predominant risk factor for candidemia in critically ill patients in Internal Medicine wards in Italy*. Intensive Care Med, 2015. **41**(8): p. 1498-9.
19. Wisplinghoff, H., et al., *Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study*. Clinical Infectious Diseases, 2004. **39**(3): p. 309-317.
20. De Rosa, F.G., et al., *Mortality in patients with early- or late-onset candidaemia*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013. **68**(4): p. 927-935.
21. Bassetti, M., et al., *Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain*. Journal of Clinical Microbiology, 2013. **51**(12): p. 4167-4172.
22. Taylor, G., et al., *Long term trends in the occurrence of nosocomial blood stream infection*. Can J Infect Dis, 2000. **11**(1): p. 29-33.
23. Cuenca-Estrella, M., et al., *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18 Suppl 7**: p. 9-18.
24. Mikulska, M., et al., *The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R222.
25. Clancy, C.J. and M.H. Nguyen, *Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(9): p. 1284-92.
26. Mikulska, M., et al., *Lower sensitivity of serum (1,3)-beta-d-glucan for the diagnosis of candidaemia due to Candida parapsilosis*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22**(7): p. 646.e5-8.

27. Moragues, M.D., et al., *[Evaluation of a new commercial test (Candida albicans IFA IgG) for the serodiagnosis of invasive candidiasis]*. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2004. **22**(2): p. 83-8.
28. Fortún, J., et al., *Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. **69**(11): p. 3134-3141.
29. Neely, L.A., et al., *T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood*. Sci Transl Med, 2013. **5**(182): p. 182ra54.
30. Paphitou, N.I., L. Ostrosky-Zeichner, and J.H. Rex, *Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials*. Med Mycol, 2005. **43**(3): p. 235-43.
31. Leon, C., et al., *A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization*. Crit Care Med, 2006. **34**(3): p. 730-7.
32. Trofa, D., A. Gacser, and J.D. Nosanchuk, *Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen*. Clin Microbiol Rev, 2008. **21**(4): p. 606-25.
33. Tavanti, A., et al., *Candida orthopsilosis and Candida metapsilosis spp. nov. to replace Candida parapsilosis groups II and III*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(1): p. 284-92.
34. Pfaller, M.A., et al., *Trends in species distribution and susceptibility to fluconazole among blood stream isolates of Candida species in the United States*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999. **33**(4): p. 217-22.

35. Blyth, C.C., et al., *Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients*. *Pediatrics*, 2009. **123**(5): p. 1360-8.
36. Delfino, D., et al., *Potential association of specific Candida parapsilosis genotypes, bloodstream infections and colonization of health workers' hands*. *Clin Microbiol Infect*, 2014. **20**(11): p. O946-51.
37. Prandini, T.H., et al., *Analysis of inteins in the Candida parapsilosis complex for simple and accurate species identification*. *J Clin Microbiol*, 2013. **51**(9): p. 2830-6.
38. Prigitano, A., et al., *CAND-LO 2014-15 study: changing epidemiology of candidemia in Lombardy (Italy)*. *Infection*, 2016. **44**(6): p. 765-780.
39. Ramos-Martinez, A., et al., *Epidemiology and prognosis of candidaemia in elderly patients*. *Mycoses*, 2017. **60**(12): p. 808-817.
40. Canton, E., et al., *Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of Candida parapsilosis, Candida orthopsilosis, and Candida metapsilosis isolated from patients with candidemia*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. **55**(12): p. 5590-6.
41. Pinhati, H.M., et al., *Outbreak of candidemia caused by fluconazole resistant Candida parapsilosis strains in an intensive care unit*. *BMC Infect Dis*, 2016. **16**(1): p. 433.
42. Guo, W., et al., *An outbreak of Candida parapsilosis fungemia among preterm infants*. *Genet Mol Res*, 2015. **14**(4): p. 18259-67.
43. da Silva Ruiz, L., et al., *Outbreak of fungemia caused by Candida parapsilosis in a neonatal intensive care unit: molecular investigation through microsatellite analysis*. *Rev Iberoam Micol*, 2013. **30**(2): p. 112-5.

44. Vaz, C., et al., *Microsatellite multilocus genotyping clarifies the relationship of Candida parapsilosis strains involved in a neonatal intensive care unit outbreak*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011. **71**(2): p. 159-62.
45. Hernandez-Castro, R., et al., *Outbreak of Candida parapsilosis in a neonatal intensive care unit: a health care workers source*. Eur J Pediatr, 2010. **169**(7): p. 783-7.
46. Singaravelu, K., A. Gacser, and J.D. Nosanchuk, *Genetic determinants of virulence - Candida parapsilosis*. Rev Iberoam Micol, 2014. **31**(1): p. 16-21.
47. Bassetti, M., et al., *Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit*. J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(3): p. 625-9.
48. Arendrup, M.C., et al., *Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme*. Clin Microbiol Infect, 2013. **19**(8): p. E343-53.
49. Ben-Ami, R., et al., *Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant Candida bloodstream infection*. Antimicrob Agents Chemother, 2012. **56**(5): p. 2518-23.
50. Forrest, G.N., E. Weekes, and J.K. Johnson, *Increasing incidence of Candida parapsilosis candidemia with caspofungin usage*. J Infect, 2008. **56**(2): p. 126-9.
51. Orasch, C., et al., *Candida species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia survey from the fungal infection network of Switzerland*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(7): p. 698-705.
52. Cornely, O.A., et al., *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2012. **18**, Supplement 7(0): p. 19-37.

53. Fernández-Ruiz, M., et al., *Initial Use of Echinocandins Does Not Negatively Influence Outcome in Candida parapsilosis Bloodstream Infection: A Propensity Score Analysis*. Clinical Infectious Diseases, 2014. **58**(10): p. 1413-1421.
54. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10 Suppl 1**: p. 11-23.
55. Lockhart, S.R., et al., *Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(11): p. 3435-42.
56. Clark, T.A., et al., *Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of Candida parapsilosis bloodstream infections in a community hospital*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(10): p. 4468-72.
57. Barchiesi, F., et al., *Factors related to outcome of bloodstream infections due to Candida parapsilosis complex*. BMC Infect Dis, 2016. **16**: p. 387.
58. Giacobbe, D.R., et al., *Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy*. Infection, 2017. **45**(6): p. 849-856.

Tabelle

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e regressione logistica univariata dei fattori predittivi per *Candida parapsilosis* per 660 episodi

	<i>Candida parapsilosis</i>; n (%) [tot= 208]	<i>Candida non-parapsilosis</i>; n (%) [tot= 452]	OR	IC 95%	<i>p</i>
Età, mediana (IQR; range)	72.5 (62.0-81.9; 17.0-96.0)	75.6 (65.8-83.7; 0.0-101.0)	0.989	0.979-0.999	0.035
Sesso, maschi	121 (58.2)	246 (54.4)	1.165	0.836-1.623	0.368
Tempo all'infezione, mediana (IQR; range)	28.7 (17.4-47.5; 3.0-363.0)	22.4 (12.9-34.7; 3.0-212.0)	1.011	1.005-1.017	0.001
Tipo reparto					0.010
Area Medica	101 (48.6)	260 (57.5)	ref	-	-
Area Chirurgica	43 (20.7)	105 (23.2)	1.054	0.691-1.609	0.807
Terapia intensiva	58 (27.9)	82 (18.1)	1.821	1.212-2.736	0.004
Area Riabilitativa	6 (2.9)	5 (1.1)	3.089	0.922-10.347	0.067
Nutrizione parenterale totale	134 (64.4)	303 (67.0)	0.890	0.631-1.257	0.510
Catetere venoso centrale (CVC)					0.038
No CVC	64 (30.8)	154 (34.1)	ref	-	-
CVC non-PICC	104 (50.0)	245 (54.2)	1.021	0.705-1.480	0.911
Peripheral Insert Central Catheter (PICC)	40 (19.2)	53 (11.7)	1.816	1.098-2.005	0.020
Neoplasia solida	45 (21.6)	125 (27.7)	0.722	0.489-1.066	0.101
Neoplasia ematologica	18 (8.7)	30 (6.6)	1.333	0.725-2.450	0.355
Precedente terapia antibiotica	198 (96.1)	427 (94.9)	1.333	0.586-3.003	0.493
Precedente terapia con echinocandine	33 (15.9)	17 (3.8)	4.825	2.620-8.888	0.000
Precedente terapia con azoli	27 (13.0)	44 (9.7)	1.383	0.831-2.304	0.213
Precedente terapia con amfotericina	1 (0.5)	2 (0.4)	1.087	0.098-12.055	0.946
Neutropenia	12 (5.8)	19 (4.2)	1.395	0.664-2.931	0.379
HIV	1 (0.5)	8 (1.8)	0.268	0.033-2.158	0.216
Precedente terapia con steroide	26 (12.5)	75 (16.6)	0.718	0.444-1.160	0.176
Precedente terapia con immunosoppressori	17 (8.2)	33 (7.3)	1.130	0.614-2.079	0.694
Precedente intervento chirurgico	61 (29.3)	139 (30.8)	0.934	0.652-1.338	0.711
Charlson Index, mediana (IQR; range)	3 (1-4; 0-11)	3 (2-4; 0-12)	0.929	0.858-1.005	0.067
BPCO	22 (10.6)	37 (8.2)	1.327	0.761-2.312	0.318
Diabete	34 (16.3)	87 (19.2)	0.820	0.530-1.267	0.371

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e regressione logistica univariata dei fattori predittivi per *Candida parapsilosis* per 491 episodi

	<i>Candida parapsilosis</i> ; n (%) [tot= 131]	<i>Candida non-parapsilosis</i> ; n (%) [tot= 360]	OR	IC 95%	<i>p</i>
Età, mediana (IQR; range)	72.5 (61.7-81.0; 17.1-95.7)	75.3 (65.4-83.6; 0-95.5)	0.991	0.979-1.003	0.149
Sesso, maschi	74 (56.5)	194 (53.9)	1.111	0.743-1.662	0.609
Tempo all'infezione, mediana (IQR; range)	28.7 (18.6-46.7; 3.4-363.4)	22.4 (12.9-34.4; 3.0-363.4)	1.010	1.003-1.017	0.005
Tipo reparto					0.837
Area Medica	70 (53.4)	208 (57.8)	ref	-	-
Area Chirurgica	36 (27.5)	86 (23.9)	1.244	0.774-1.998	0.367
Terapia intensiva	23 (17.6)	61 (16.9)	1.120	0.646-1.943	0.686
Area Riabilitativa	2 (1.5)	5 (1.4)	1.189	0.226-6.264	0.839
Nutrizione parenterale totale	88 (67.2)	246 (68.3)	0.948	0.619-1.453	0.808
Catetere venoso centrale (CVC)					0.197
No CVC	41 (31.3)	126 (35.0)	ref	-	-
CVC non-PICC	67 (51.1)	193 (53.6)	1.067	0.681-1.671	0.777
Peripheral Insert Central Catether (PICC)	23 (17.6)	41 (11.4)	1.724	0.927-3.206	0.085
Neoplasia solida	27 (20.6)	105 (29.2)	0.630	0.390-1.019	0.06
Neoplasia ematologica	11 (8.4)	29 (8.1)	1.046	0.507-2.160	0.903
Precedente terapia antibiotica	123 (93.9)	341 (95.3)	0.766	0.323-1.821	0.547
Precedente terapia con echinocandine	16 (12.2)	12 (3.3)	4.035	1.854-8.781	0.000
Precedente terapia con azoli	18 (13.7)	40 (11.1)	0.785	0.432-1.424	0.425
Precedente terapia con amfotericina	1 (0.8)	2 (0.6)	1.377	0.124-15.313	0.795
Neutropenia	10 (7.6)	17 (4.7)	1.667	0.743-3.741	0.215
HIV	1 (0.8)	6 (1.7)	0.454	0.054-3.806	0.467
Precedente terapia con steroide	18 (13.7)	60 (16.7)	0.796	0.451-1.408	0.433
Precedente terapia con immunosoppressori	11 (8.4)	30 (8.3)	1.008	0.490-2.075	0.982
Precedente intervento chirurgico	42 (32.1)	116 (32.2)	0.993	0.647-1.523	0.973
Charlson Index, mediana (IQR; range)	2 (1-4; 0-11)	3 (2-4; 0-12)	0.948	0.860-1.045	0.283
BPCO	16 (12.2)	24 (6.7)	1.948	1.000-3.795	0.05
Diabete	22 (16.8)	65 (18.1)	0.916	0.539-1.558	0.746

Tabella 3. Analisi multivariata dei fattori predittivi per Candida parapsilosis per 660 episodi

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Tempo all'infezione	1.009	1.003-1.015	0.004
Charlson Index	0.929	0.857-1.008	0.077
Precedente terapia con echinocandine	4.284	2.305-7.962	0.000

Tabella 4. Analisi multivariata dei fattori predittivi per Candida parapsilosis per 491 episodi

	OR	IC 95%	<i>p</i>
Tempo all'infezione	1.009	1.002-1.015	0.012
Neoplasia solida	0.656	0.400-1.075	0.094
Precedente terapia con echinocandine	3.871	1.762-8.508	0.001
BPCO	2.130	1.079-5.205	0.029